# Beitrag zur Klinik der Haemochromatose.

---

**Inaugural-Dissertation**

zur

**Erlangung der Doktorwürde**

in der

**Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe**

der

**Hohen medizinischen Fakultät der Universität Marburg**

vorgelegt von

**Hans Heinrich Berg**
aus Itzehoe (Holstein).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

---

MARBURG
Buchdruckerei von Joh. Hamel
1920.

Angenommen von der medizinischen Fakultät Marburg
am 7. Januar 1920.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Referent: Professor v. Bergmann.

Seitdem durch Anschütz' (1) grundlegende Arbeit: Ueber den Diabetes mit Bronzefärbung der Haut (1899) auf das in Frankreich von Hanot und Chauffard aufgestellte Krankheitsbild des Diabète broncé und dessen Beziehungen zur Haemochromatose v. Recklinghausens' die Aufmerksamkeit der Kliniker in Deutschland gelenkt war, hat das Interesse dafür nicht nachgelassen. Zahlreiche Beobachtungen liegen uns aus den letzten Jahren vor, so daß heute namentlich das pathol. anatomische Bild der Krankheit als wohlbekannt gelten kann. Indes herrschen über Entstehung, Vorgang und Wesen der Haemochromatose unter den Autoren zum Teil noch außerordentlich verschiedene Ansichten, und nur weitere Fortschritte in der Pigmentforschung dürften dies Dunkel erhellen können. Die klinische Diagnose ist, soweit es sich nicht um voll ausgebildete Fälle mit Bronzehaut, Lebercirrhose und Diabetes handelt, schwierig und bisher wohl in manchen Fällen unmöglich, weil jedes der Cardinalsymptome auch einmal fehlen kann. Deshalb wurde sehr oft die richtige Diagnose erst am Sektionstisch gestellt. Die Mitteilung des nachstehend geschilderten Falles von Bronzediabetes aus der Medizinischen Universitätsklinik Marburg (Direktor Professor von Bergmann) dürfte deshalb nicht allein wegen der sich über mehrere Phasen des Leidens erstreckenden klinischen Beobachtungen Interesse beanspruchen, sondern weil es gelang, trotz großer differentiell-diagnostischer Schwierigkeiten zu einem relativ frühen Zeitpunkt die Diagnose zu stellen, welche durch den 1 Jahr später auftretenden terminalen Diabetes, sowie später auch durch die Sektion bestätigt wurde.

Zunächst seien aus der Krankengeschichte die wichtigsten Daten gegeben.

Der Patient war 1875 geboren, Mechaniker, Vater war Potator strenuus, Mutter und ein Bruder schwindsüchtig. Er selbst war abstinent, aber starker Raucher. Verheiratet, 5 gesunde Kinder.

Im Jahre 1892 schwere Vergiftung durch versehentliches Trinken einer Arseniklösung (angeblich ca. 5 g Kal. arsenicos), von der er einen Teil erbrach. Er bekam Brechdurchfall, Schwindel, Gliederschmerzen, war 8 Tage lang totkrank und erholte sich nach etwa 4 Wochen. Im Jahre 1897 trat im Anschluß an Sonnenbäder eine dunkle Verfärbung der Haut auf, welche auch ohne weitere Sonnenbestrahlung bestehen blieb. 1910 fiel das Dunklerwerden der Gesichtsfarbe den Angehörigen auf. 1911 Ofendunstvergiftung mit langdauernder Bewußtlosigkeit, 1912 Beschäftigung mit Silberlöten, angeblich Einatmen von Silberdämpfen.

Seit 1913 Klagen über Abnahme der Kräfte und des Körpergewichts, Druckgefühl im Oberbauch, mit Verstopfung abwechselnde Durchfälle, Erbrechen, Nasenbluten, dauernde Temperaturernöhung, Ischias, Kopfschmerz.

Vom 12. IX.—15. XI. 1913 erste Beobachtung in der Marburger Medizinischen Klinik (Direktor Prof. Matthes).

Befund: Mittelgroß, mäßiger Ernährungszustand, Körpergewicht 71 kg, Arbeitsbuckel, bräunliche Pigmentierung, besonders in der Gegend der Proc. mastoidei und an den inneren Handflächen, sonst gelbliche Hautfarbe, Lippen blaugrau, geringes Oedem der Knöchel.

Thorax faßförmig, mäßiges Emphysem, nichts für Tbc.

Herz nach links vergrößert, systolische Einziehungen im V. J. R., inspiratorisches Kleinerwerden des Pulses, Extrasystolen, Blutdruck-Maximum anfangs 115, bei späteren Messungen 90 mm Hg, Leber vergrößert, hart und glatt, derber Milztumor, kein Ascites.

Stuhlgang unregelmäßig; meist beschleunigt, im Urin

dauernd Urobilinogen vermehrt. Auf 100 g Traubenzucker keine Glykosurie, Blutbild normal, Wa. Reaktion negativ.

Man dachte an Argyrose, pericarditische Pseudolebercirrhose und Addison und entschied sich wegen der Pigmentierung und des niedrigen Blutdrucks für das letztere.

Vom 30 IV. — 23. V. 1914 II. Beobachtung Klagen über Mattigkeit, Druckgefühl in der r. Oberbauchregion, zunehmend nach dem Essen, mitunter Erbrechen. Gewicht 71 kg. Pigmentierung hat nicht abgenommen. Herz: Mitralstenose(?), leichte systolische Einziehungen, graphisch mit Pulskurve darstellbar, systol. Venenkollaps, kein Pulsus paradoxus.

Leber weit nach links hinüberreichend, druckempfindlich, Milztumor unverändert. Nach Probefrühstück keine freie HCl. im ausgeheberten Magensaft. Urobilinogen dauernd vermehrt, dauernd erhöhte Temperatur bis 38,5 rectal.

Auf Digitalistherapie nimmt die Druckempfindlichkeit der Leber etwas ab. Das Krankenblatt schließt mit mehreren Fragezeichen. Addison? Banti? Stauungsleber infolge Combination von Mitralstenose und Emphysem? Pseudolebercirrhose?

Vom 17. X.—10. XI. 1917 III. Beobachtung. Seit der letzten Aufnahme treten etwa 2—3 mal im Jahre, meist im Anschluß an körperliche Anstrengungen, anfallsweise kolikartige Schmerzen im Oberbauch mit Erbrechen, Ikterus und hellgefärbten Stühlen auf. Zunehmende Kräfte- und Gewichtsabnahme.

Befund: Elendes gealtertes Aussehen. Körpergewicht 60,5 kg. Auffallend graublau verfärbte Haut am ganzen Körper, Skleren weiß, Lippen und Rachenschleimhaut graublau. Abdomen aufgetrieben, kein Aszites. Deutliches Caput medusae, sehr große, derbe, druckempfindliche Leber, derber Milztumor. Täglich 2—3 dünnflüssige Stühle, Temperaturen bis 38 Grad ax.

19. X. auf große Kohlehydratmahlzeit (400 g) keine

Glykosurie. 20. X. auf 100 g Traubenzucker keine Glykosurie. 24. X. auf 1 mg Adrenalin subcutan + 50 g Traubenzucker per os werden in den folgenden 24 Stunden 2,3 g ausgeschieden.

Mikroskopische Untersuchungen eines excidierten Hautstückchens im pathologischen Institut (Prof. Jores) ergab Anhäufung von gelblichem Pigment in den tieferen Schichten des Rete Malpighi, welches keine Eisenreaktion gab und durch Wasserstoffsuperoxyd gebleicht werden konnte. Eine Argyrose konnte auf Grund dieses Befundes ausgeschlossen werden, dagegen erschien eine Arsenmelanose wohl möglich. Gegen Haemochromatose schien die fehlende Eisenreaktion zu sprechen. Trotzdem sprach sich Professor v. Bergmann in seinem Bericht an den behandelnden Arzt dahin aus, daß es sich mit größter Wahrscheinlichkeit um eine forme fruste eines Bronzediabetes, bei dem der Diabetes noch fehle, also um einen Fall von Haemochromatose handle.

Bald nach der Entlassung Auftreten von auf Diabetes verdächtigen Symptomen (Polyurie, Polydipsie). Zucker wurde indes nicht nachgewiesen.

Auch bei der IV. Aufnahme am 16. XII. 1918 wurde kein Zucker gefunden. Jetzt bot der Kranke infolge hochgradiger Kachexie und der schiefergrauen, die belichteten Stellen bevorzugenden Pigmentierung ein eigenartiges Bild. Lippen und Rachenschleimhaut blaugrau verfärbt, Skleren subikterisch, Kopf- und Barthaar spärlich, Achsel- und Schamhaare fehlten. Haut trocken und schilfernd, Nägel brüchig, hochgradige Zahncaries und Alveolarpyorrhoe. Körpergewicht 60,7 kg.

Konische Erweiterung der unteren Thoraxapertur durch die mächtig vergrößerte, druckempfindliche Leber, kein Ascites.

Auf Zuckergabe (100 g) trat vorübergehende Glykosurie (10,4 g in 24 Stunden) auf.

21. XII. 1918. Nach reichlicher Kohlehydratmahlzeit (300 g) 1 mg Adrenalin subcutan. Hierauf wurden in den ersten 24 Stunden 22 g ausgeschieden. Sonderbarerweise verschwand die Glykosurie nicht wieder, sondern blieb in von Tag zu Tag stark wechselnder, aber ständig ansteigender Intensität, unbeeinflußbar durch diätetische Maßnahmen bestehen, bis der Exitus am 13. III. 1919 in typischem, durch Azidose und große Atmung gekennzeichnetem Coma diabeticum erfolgte. Durch diesen terminalen Diabetes war das seltene Krankheitsbild des Bronzediabetes vervollständigt. Ein kurz vor dem Tode durch Abrasion gewonnenes Hautstückchen ergab ebenfalls kein eisenhaltiges Pigment, nur eine Vermehrung des gewöhnlichen Hautpigments. Trotz der hochgradigen Kachexie annähernd normales Blutbild.

Das Krankheitsbild kann auch heute noch als ein recht seltenes bezeichnet werden. Von Noorden (2), der wohl über das größte Material an Diabetikern verfügt, erwähnt in seiner Monographie 5 Fälle von Bronzediabetes. Selbst wenn mit den Fortschritten der Diagnostik sich die Beobachtungen mehren und die ohne terminalen Diabetes verlaufenden Haemochromatosefälle besser erfaßt werden können, dürfte dies an der Tatsache der Seltenheit nicht sehr viel ändern. Die Casuistik umfaßt heute etwa 100 Fälle, wovon etwa $^1/_3$ der englisch-französischen Literatur angehören. Uns waren 84 Fälle, zum Teil allerdings nur durch spärliche Literaturangaben, zugänglich. Darunter befanden sich 78 Männer von 28—65 Jahren und nur 6 Frauen von 51—59 Jahren. Auch in unserem Falle betraf die Erkrankung einen Mann in den besten Jahren. Eine Ausnahme bildet nur der Fall Rosenberger's (4), der einen 7jährigen Knaben betraf. 33 mal fanden wir Alkoholismus angegeben. Mehrfach stammten die Kranken aus Trinkerfamilien.

In Anbetracht der Seltenheit, der überwiegenden Erkrankungsziffer der Männer, der Beschränkung auf das

vorgeschrittene Lebensalter, des häufig nachweisbaren Alkoholismus fordert Chvostek (5, 6) neben conditionellen auch constitutionelle Momente für das Zustandekommen der Haemochromatose, wie überhaupt für die Lebercirrhose. Die Bevorzugung des männlichen Geschlechts erklärt er mit einer mit der Eigenart der männlichen Keimdrüsen einhergehenden Disposition. Jedenfalls wird aber die Bedeutung einer solchen dadurch eingeschränkt, daß das männliche Geschlecht den cirrhogenen Schädlichkeiten in erhöhtem Maß ausgesetzt ist. Daß dem vorgeschrittenen Lebensalter eine erhöhte Neigung zuerkannt werden muß, auf Schädigungen, die die Gewebe treffen, mit Bindegewebsneubildungen zu reagieren, geht aus dem Beispiel der für das Alter charakteristischen fibriösen Phthise hervor. Es soll also für das höhere Lebensalter eine Art bindegewebiger Diathese bestehen. Neben den cirrhotischen Vorgängen in den großen Abdominaldrüsen könnte man den Ausdruck dieser Diathese auch in der Neigung der serösen Häute zu Erkrankungen von fibrösem Charakter sehen (Pericarditis, Pleuritis, Peritonitis, Perihepatitis, Perisplenitis), die in etwa $^1/_5$ der Haemochromatose-Fälle beschrieben sind. V. Neusser (7) fordert als Grundlage für die Polyserositis eine Minderwertigkeit des Serosaendothels mit einer besonderen Disposition zur sklerosierenden Entzündung, die er, wie auch Bartel und Wiesel (9) als Teilerscheinungen einer allgemeinen hypoplastischen Konstitution auffaßt. Die mehrfachen Angaben über grazilen Knochenbau bei Haemochromatose könnten vielleicht in diesem Sinne verwertet werden.

Cirrhotische und Pigmentierungsvorgänge bei der Haemochromatose erinnern an den von Gilbert und Lereboulett (10) aufgestellten Begriff des „Terrain hépatique". Wenn auch dieser im ursprünglichen Umfang kaum aufrecht erhalten werden konnte, so sieht doch Bauer (12) auf Grund der Untersuchungen von Hymanns van den Bergh und Snapper (11) in einer konstitutionellen

Hyper-bilirubinaemie den Ausdruck einer Minderwertigkeit des Leberparenchyms und in der Leber einen Locus minoris resistentiae für Schädlichkeiten verschiedener Art. Pel. (12) beobachtete Hyperbilirubinaemie bei Bronzediabetes, und Mosse (14) in einem Falle von Pigmentcirrhose, der wegen des Befundes von eisenhaltigem Hautpigment zur Haemochromatose gehört; damit ist freilich noch nicht bewiesen, daß eine solche vor der Erkrankung bestand.

Sicherlich sind auch die Bedingungen für das Zustandekommen der Haemochromatose größtenteils identisch mit denen für die Lebercirrhose überhaupt. Die Bedeutung von Intoxicationen, besonders von Alkoholismus, wird immer wieder hervorgehoben. Die Veränderungen des Organismus und seiner Reaktionsweise durch die längere und allmähliche Einwirkung von Giften sind bekannte und oft diskutierte Dinge. Nach neueren Autoren können hier selbst seltene, aber intensive Alkoholintoxicationen in Betracht kommen. Bauer hebt den großen Prozentsatz Degenerierter unter den Alkoholiketn hervor. Demnach könnte man unseren Fall, der von einem Potator strenuus abstammte, ohne selbst Trinker zu sein, als Beispiel für die Bedeutung eines konstitutionell degenerativen Régimes auffassen. Aschoff, Martinek, Simmonds, Weichselbaum (15—18) betonen die Häufigkeit des Alkoholismus in der Anamnese der Haemochromatose-Kranken. Wir fanden Potatorium in fast der Hälfte der Fälle. Die elektive Schädlichkeit des Alkohols scheint für das Lebergewebe durch das Experiment eine Stütze erfahren zu haben. Isobe (19) beschreibt die Erzeugung von Frühstadien der Lebercirrhose am Versuchstier nach intrastomachaler Alkoholdarreichung, ähnlich Kyrle und Schopper (20). Auch für das Zustandekommen von Pankreasveränderungen hat man den Alkohol verantwortlich gemacht. Bornhaupt (21), Groß (22).

Aber auch andere Gifte verzeichnet die Literatur, denen man eine aetiologische Bedeutung beimessen könnte.

Wyss (23) macht in seinem Falle, der einen Operateur betraf, Einatmen von Aetherdämpfen für die Entstehung der Erkrankung verantwortlich. Ein Fall von Bleivergiftung findet sich bei Anschütz. Ridder (24) erwähnte 2malige schwere Rauchvergiftung. In unserem Falle ging der Erkrankung eine schwere Vergiftung mit Arsenik mehrere Jahre voraus. In den ersten Jahren der Krankheit folgte eine schwere Rauchvergiftung. Wenn auch der lange Zwischenraum zwischen der Arsenikvergiftung und dem ersten Auftreten klinischer Symptome gegen einen direkten Zusammenhang zu sprechen scheint, so ist doch ein Zurückbleiben von Dauerschädigung sehr wohl möglich. Bekannt sind solche Schädigungen nach akuten Arsenvergiftungen besonders im Darmkanal. Ebstein-Schwalbe (25). Auffällig ist, daß dem Arsen Wirkungen zukommen, die besonders an den bei der Haemochromatose vorwiegend beteiligten Organen in Erscheinung treten. Minkowski und Naunyn (26) riefen am Versuchstier durch As H3 Vergiftung Blutdissolution und Auftreten von blutkörperchenhaltigen Zellen in der Leber und von eisenhaltigem Pigment in den Leberzellen hervor (vgl. auch Valentini (27). Hier müssen auch die bei Groß zitierten Beobachtungen von Carnot und Amet erwähnt werden, welche Hyperplasie mit häufiger fettiger Degeneration der Pankreasinseln nach chronischer Arsenvergiftung sahen. Ohne Widerspruch sind diese Beobachtungen freilich nicht geblieben (Heiberg 28). Hoppe-Seyler (29) berichtet über die von Ehrlich und Goldmann beobachteten Leberschädigungen durch Arsenpräparate, sowie über die Versuche von Laqueur und Oettinger, welche Begünstigung des autolytischen Prozesses von steril aufbewahrtem Lebergewebe durch gewisse Arsenkonzentrationen beobachteten.

Der in Ridders und in unserem Fall beobachteten Rauchvergiftung läßt sich wohl kaum im Hinblick auf die Ergebnisse Straubs (30) bei CO-Vergiftung aetiologische Bedeutung beimessen.

Viele Autoren haben für das Zustandekommen der Haemachromatose gastrointestinale Intoxicationen angenommen (Anschütz, Ungeheuer 31, Straeter 32). Die ersten und ausgedehntesten Veränderungen findet man ja auch im Portalgebiet. Dafür könnten auch die mehrfachen Befunde von Achylie sprechen. Interessant wäre die Feststellung der Aciditätsverhältnisse vor Ausbruch der Erkrankung. Beachtung verdient dieser Punkt im Hinblick auf die Beziehungen zwischen perniciöser Anaemie und Haemochromatose (Bittorf 33, Chvostek, v. Noorden 3, Roth 34 und Robson 36, Ziegler 37). Denn von mancher Seite wird der bei Perniciosa sich regelmäßig findenden Achylie aetiologische Bedeutung beigemessen (Sahli 38). Zunächst liegt indes die Annahme näher, daß es sich hier um sekundäre Achylien infolge der gleichzeitigen Lebererkrankung oder der Alkoholschädigung gehandelt hat.

Wie in den meisten Fällen, so war auch hier die Bronzehaut das führende Symptom. Sichtbare Pigmentierung findet sich in etwa $^{2}/_{3}$ der Fälle. Gelegentlich kann sie durch Ikterus oder hochgradige Zyanose verdeckt werden. Meist tritt sie als frühestes Symptom auf; auch in unserem Falle ging sie den übrigen Erscheinungen um Jahre voraus. Sie wird meist als rauchgraue bis braungraue Verfärbung mit oft bläulichen oder schiefrigen Tönen, manchmal mit geradezu metallischen Reflexen geschildert. Vorwiegend sind die belichteten Stellen beteiligt, außerdem Achselfalten und Genitale. Meist ist die Verfärbung diffus, selten streifig oder fleckig (Heller 39). In einem Falle Beatties (40) war die Pigmentierung besonders im Gebiet des Nervus ulnaris ausgesprochen, der vor mehreren Jahren bei einem Trauma durchschnitten wurde. In etwa 10% der Fälle ist Pigmentierung der Schleimhäute angegeben. Allein auf Grund des Aussehens ist die Bronzehaut der Haemochromatose gar nicht von anderen Melanodermien abzugrenzen. Hierzu muß man die histologische und mikrochemische

Hautuntersuchung heranziehen. Hier aber bestehen prinzipielle Unterschiede. Findet man eisenhaltiges Pigment, so darf man einen solchen Befund wohl stets als Beweis für das Vorhandensein einer Haemochromatose ansehen. Als typisch gilt der Befund von teils feinkörnigem, teils grobscholligem eisenhaltigem Pigment in den tieferen Schichten des Rete Malpighi, meist in der Nähe der Schweißdrüsen und ihrer Ausführungsgänge (Ungeheuer). Daneben kommt auch eisenfreies Pigment vor. Manche fanden das eisenhaltige Pigment auch in der Subcutis, in Bindegewebszellen zwischen Fetttropfen lagernd (Ungeheuer, Preiswerck 41). Roth erwähnt Anordnung des Pigment in den Capillarendothelien. In unserem Falle konnte in vivo eine für Haemochromatose beweisende Hautpigmentierung wohl auf Grund der Entnahme allzu oberflächlicher Hautschichten nicht nachgewiesen werden. Im histologischen (Sektions-) Bericht des pathol. Instituts (Prof. Löhlein) dagegen heißt es:

„Unter Ausschluß der Epidermis findet man Pigment im ganzen Bereich der Haut in einer Alles in Allem nicht sehr großen Menge, zunächst an Bindegewebszellen gebunden, besonders in der Umgebung kleiner Gefäße und der Schweißdrüßen, meist in ziemlich großen Körnchen, die die Eisenreaktion geben. Einzelne solcher Körnchen und Körnchenhaufen finden sich hier und da im Epithel der Schweißdrüßentubuli. Fernerhin aber finden sich ohne Zweifel auch im Protoplasma von Fettzellen zwischen dicht gedrängten, fast farblosen oder schwachgelblich gefärbten Granula einzelne feine Körnchen, die die Eisenreaktion deutlich geben. Das gewöhnliche Hautpigment erscheint vielleicht in ganz geringem Grade vermehrt."

Das Vorkommen von eisenhaltigem Pigment innerhalb der Fettzellen ist bisher noch nicht beobachtet worden. Im Uebrigen kann nach dem Gesagten der Befund als typisch gelten.

Da indes die Differentialdiagnose Addison oder Haemo-

chromatose verhältnismäßig häufig vorkommt — Pigmentierung von Haut und Schleimhäuten, Adynamie, fortschreitende Kachexie, Magendarmstörungen finden sich hier wie dort —, so muß hier der Fälle gedacht werden, welche als Combinationen beider Krankheiten beschrieben wurden. Daß zwischen beiden Erkrankungen nicht nur im äußeren Bilde nahe Beziehungen bestehen, geht daraus hervor, daß wir unter 84 allein 6 solcher Kombinationen fanden. Dies kann wohl nicht auf einem Zufall beruhen. Es sind dies 2 Fälle von Foà (42) von allgemeiner Haemochromatose mit Atrophie, bezw. Nekrose der Nebennieren, 1 Fall von Masson (43) von Bronzediabetes mit Nebennierenatrophie, Carrington's Fall von Leber- und Pankreas-Cirrhose (Haemochromatose) mit Haemorrhagien in beiden Nebennieren (44.) Ferner Bittorfs Fall 3 und Roths Fall 1, beide boten außerdem das Bild einer perniciösen Anaemie. Zweifellos war in allen diesen Fällen die Haemochromatose das Primäre und der Nebennierenausfall nur die Folge des die Pigmentüberschüttung begleitenden Untergangs von Drüsengewebe. Die Analogie zu dem durch die progressive Ausschaltung des Pankreas bei der fortschreitenden Cirrhose dieses Organs entstehenden terminalen Diabetes wäre damit gegeben.

Die Bronzehaut kann in solchen Fällen zweierlei Ursachen haben. In Bittorfs und Roths Fällen sprachen Art uud Verteilung des Hautpigments für Addison-Haut. In Bittorfs Fall trat die Pigmentierung erst sehr spät auf, was für die Auffassung eines secundären terminalen Addison spricht. Die klinischen Erscheinungen dieser Fälle passen durchaus in das Bild der Haemochromatose hinein. Auf die zwischen beiden Krankheiten bestehenden Aehnlichkeiten weist auch Nakano (45) hin. Bei dieser Kombination scheint es meist nicht zum Auftreten des Diabetes zu kommen (nur im Falle von Masson). Ein Verhalten, welches an den Antagonismus beider Drüsen im Tierexperiment erinnern könnte.

Die bei Heiberg und Gandolfi (46) erwähnten Befunde von eisenhaltigem Hautpigment bei Morbus Addisonii dürften wohl auch dadurch erklärt werden, daß es sich um Kombinationen mit Haemochromatose gehandelt hat. Bei der für die Diagnose der Haemochromatose so wichtigen histologischen Hautuntersuchung wird man immer an diese Möglichkeit denken müssen.

Abgesehen von Pankreas und Nebennieren pflegen bei der Haemochromatose auch Thyreoidea, Epithelkörperchen, Hypophyse und Keimdrüsen von Blutpigment mehr oder minder überschüttet zu werden (Ungeheuer, W. Schmidt 47, Rindfleisch 48). Demnach wären im Verlauf unserer Krankheit auch einmal Funktionsstörungen dieser Drüsen zu erwarten, wenn man auch von histologischen Veränderungen nicht ohne Weiteres auf gestörte Funktion schließen darf. Da es sich meist um gleichzeitige Affektionen mehrerer Drüsen handeln wird, also um Erscheinungen pluriglandulärer Insuffizienz, wird eine Differenzierung dieser Vorgänge kaum innerhalb diagnostischer Möglichkeiten liegen, und man wird nur aus dem mehr oder weniger rapiden Verlauf der Kachexie und den begleitenden trophischen Störungen im Haar- und Nagelwachstum (Preiswerck, unser Fall) annähernde Schlüsse auf Grad und Ausbreitung der Zerstörungen im Blutdrüsensystem ziehen können. Auch auf die Beziehungen zur multiplen Blutdrüsensklerose (Falta 49) muß hingewiesen werden.

Besonders interessant für die Frage der Haemochromatrose sind die bei Pankreasaffektionen verschiedener Art beobachteten Fälle von Bronzehaut. Solche fand sich bei Carcinomen (Pollitzer 50). Bei Pankreatitis, (Herz, Walko 51). In einem Falle v. Neussers mit Bronzehaut und Kachexie ergab die Sektion käsige Entartung des Pankreas. Glässner (52) berichtet über 2 Fälle von Pankreasstein mit Melanodermie. In einem derselben ging die Pigmentierung nach dem Abgang von Konkrementen zurück. Leider vermissen wir in diesen Fällen Angaben

über histologisches und mikrochemisches Verhalten des Pigments. Nach Chvostek ist weder der Sitz einer Affektion, noch die Art derselben maßgebend für das Fehlen oder die Anwesenheit der Pigmentierung, so daß wir für ihr Zustandekommen auf andere Faktoren rekurrieren müssen. Er nimmt daher an, daß die Pigmentierungen bei Pankreasstörungen nicht einheitlicher Natur sind und auf verschiedene Weise zustandekommen. „In einem Teil der Fälle mit Pigmentierung, wie bei Morbus Addisonii, sind sie auf eine gleichzeitig vorhandene Nebennieren-Affektion zu beziehen, wie in 2 Fällen von Foà. In anderen kommt die Beeinträchtigung des Sympathicus und der Ganglien durch die am Pankreas vorhandene Erkrankung (Carcinom, Entzündung) in Betracht. Endlich können wir annehmen, daß in einer Reihe von Fällen haemolytische Vorgänge und eine abnorme Ablagerung von Blutpigment einer Haemochromatose von Bedeutung sind."

Das konstanteste Symptom ist wohl die Lebercirrhose. Ganz vereinzelt sind Fälle ohne eine solche beschrieben Quincke 53, Murri 54, Simonds, Straeter). Die Zugehörigkeit der Fälle von Quincke und Murri zur Haemochromatose wird von Chvostek in Zweifel gezogen. Meist handelt es sich um eine mächtig vergrößerte Leber mit fein granulierter Oberfläche, so daß Ungeheuer von einer Cirrhose sui generis sprechen konnte. Selten fand sich eine kleine geschrumpfte Leber. Mikroskopisch entsprach das Bild meist dem Laennec'schen Typus, seltener dem Hanot'schen. Ikterus war elfmal, Aszites zwölfmal angegeben. Auch in unserem Falle handelte es sich um ein mächtig vergrößertes Organ (Gewicht 3100 g, Breite 30,4 cm. Höhe des rechten Lappens 22 cm, des linken 13 cm, größte Dicke 11 cm). Der klinische Befund einer derartig großen Leber, verbunden mit einer Hautpigmentierung, muß in jedem Fall als auf Haemochromatose verdächtig angesehen werden (Roth). Einer Komplikation ist an dieser Stelle zu gedenken, welche leicht einmal zu einer Fehldiagnose

führen kann. Bei der bereits erwähnten Neigung zu Affektionen der serösen Häute kommt es oft auch zu Pericarditis — und mitunter auch zu einer Concretio pericardii. In solchen Fällen liegt die Verwechslung mit einer Pseudolebercirrhose nahe. Auch in unserem Falle kam wegen der eine Zeit lang bestehenden systolischen Einziehungen diese differentiell-diagnostische Erwägung vorübergehend in Frage. Bei der letzten Aufnahme konnten die Einziehungen nicht mehr nachgewiesen werden. Auch die Sektion ergab nur weißliche Verdickungen des Pericards, dagegen keine Verwachsungen der Pericardblätter. Mikroskopisch bot die Leber das Bild einer hochgradigen Laennec-'schen Cirrhose mit großen Mengen grobscholligen rostbraunen Pigments im bindegewebigen Gerüstwerk und in einzelnen Endothelien im Innern der Leberzellkomplexe. Die Beobachtungen Ungeheuers von der den Altmann'schen Granula in Bezug auf Größe und Anordnung entsprechenden Ablagerung von feinkörnigem, die Eisenreaktion gebenden Pigment in den Leberzellen konnten auch wir bestätigen.

Phagocytose von Erythrocythen durch Parenchymzellen und Anzeichen von Capillaritis, wie sie Rössle (55) und nach ihm sein Schüler W. Schmidt beobachteten und für das Zustandekommen der Haemochromatose fordern, konnten wir nicht beobachten. Andere Autoren haben die Capillaritis nicht, phagocytäre Vorgänge nur in eingeschränktem Maß bestätigen können (Ridder, Straeter). Rindfleisch erklärt dies dadurch, das Rößle im Gegensatz zu anderen Autoren eine akute Phase des Leidens beobachten konnte.

Die mit großer Regelmäßigkeit mit der Lebercirrhose einhergehenden und dieselbe häufig an Intensität noch übertreffenden Veränderungen am Pankreas äußern sich klinisch meist in Verdauungsstörungen. kolikartigen Schmerzen im Oberbauch, die in ihrem Typus an die bei Morbus Addisonii beobachteten Magendarmerscheinungen erinnern können. Anschütz war in der Lage, die Pankreas-Funktionsstörung

intra vitam nachzuweisen. Späteren Untersuchern und auch uns ist dies nicht geglückt. Neuerdings ist durch Chvostek das Pankreas in den Mittelpunkt des Interesses gezogen, und diesem Organ eine Rolle in der Entstehung der Lebercirrhose beigemessen worden, möglicherweise durch schubweises Einwirken von gestautem Sekret auf das Leberparenchym. Diese Auffassung hat Vieles für sich. Wissen wir doch aus den Untersuchungen Kirchheims (56), daß aktives proteolytisches Ferment auch lebendes Gewebe angreifen kann. Ferner sind im Pankreassekret haemolytische und andere Zellgifte enthalten, welche unter geeigneten Bedingungen Drüsenschädigungen hervorbringen können (v. Bergmann und Guleke 57). Auch die bei Haemochromatose beobachteten haemolytischen Vorgänge (Hess und Zurhelle 58) (Rindfleisch) werden von Chvostek durch Uebertritt von Pankreas-Haemolysinen in's Blut erklärt. Auch die bei Hoppe-Seyler erwähnten Beobachtungen von Rudolph und Fischler über Parenchymschädigungen der Leber durch Einwirkung von Pankreasfermenten müssen hier Erwähnung finden.

Die Rolle des Pankreas für den terminalen Diabetes ist dagegen von jeher gewürdigt worden. (Anschütz, Ridder, v. Noorden, W. Schmidt). Ridder bezeichnet den Diabetes geradezu als Schlußstein zu dem Krankheitsbild, wenn die Veränderungen im Pankreas bestimmte Grade erreicht haben. Den hohen Grad dieser Vorgänge illustriert trefflich der mikroskopische Befund des auch äußerlich stark veränderten Pankreas von unserem Falle.

„Das Pankreas zeigt auf einem Querschnitt etwa im mittleren Drittel eine sehr erhebliche Durchwachsung mit Fettgewebe und eine sehr erhebliche Atrophie des Drüsenparenchyms. Die Zahl der deutlich erkennbaren Inseln ist ganz erheblich reduziert, in einzelnen Schnitten gelingt es überhaupt schwer, eine Insel mit Sicherheit nachzuweisen. Die durch die Fettgewebswucherungen getrennten Drüsengewebskomplexe sind in sehr unregelmäßiger Weise von

meist ziemlich zellarmen Zügen, derben, faserigen Bindegewebszügen durchsetzt und vielfach in kleine rundliche Knötchen zerschnürt, die sehr lebhaft an die in der cirrhotischen Leber entstandenen Inseln erinnern. Der Erhaltungszustand der Parenchymzellen im Pankreas ist außerordentlich wechselnd. Manche der Zellkomplexe bestehen zum überwiegenden Teil aus kerngroßen Schüppchen von der Größe der Parenchymzellen, aber ganz unregelmäßiger Lagerung, so daß man von einem Zellbrei sprechen könnte. Andere besitzen noch einen färbbaren Kern, der aber ganz an den einen Rand der Zelle gedrängt erscheint, besonders die kleinen Inseln zeigen das beschriebene Verhalten der Zellen. Die größeren, und namentlich die größten Drüsenzellkomplexe weisen neben Partien von ähnlicher Beschaffenheit regelmäßig auch solche auf, in denen die alveoläre Lappung des Pankreas noch deutlich erkennbar ist. Die wohlerhaltenen und schwerveränderten Partien gehen ganz allmählig ineinander über.

Das Verhalten der Langerhans'schen Inseln ist schwer zu beurteilen, in den größeren Parenchyminseln scheinen sie vollständig zu fehlen, dagegen finden sich an einer Stelle zwischen zahlreichen kleinen und sehr dilatierten Zellkomplexen ziemlich dicht aufeinander mehrere nach Form und Anordnung der Zellen, Vaskularisation, kreisrunder Umgrenzung unverkennbare Langerhans'sche Inseln, rings umgeben von besonders breiten zellarmen Bindegewebszügen.

Die größeren Ausführungsgänge sind von sehr dicken zellarmen Bindegewebsmänteln umgeben, sie enthalten vielfach sehr reichlich desquamierte Epithelien. Die kleineren Ausführungsgänge scheinen lebhaft gewuchert zu sein, denn man trifft häufig auf große Gruppen quer und schräg durchschnittener Lumina, die mit kubischem Epithel ausgekleidet sind und in engem Raum aufeinander liegen. Rostbraunes Pigment in grobscholliger Form findet sich in besonders reichlicher Menge in den groben Binde-

gewebszügen; namentlich in Begleitung der Gefäße, auch da, wo sie rings von Fettgewebe umschlossen sind. Von den Parenchymzellen sind die an der Peripherie gelegenen erhaltenen Inseln stärker pigmenthaltig als die zentralen. Die wenigen erhaltenen Langerhans'schen Inseln sind frei von Pigment. Das Pigment gibt allem Anschein nach durchweg die Berlinerblaureaktion."

Das Verhalten der Langerhans'schen Inseln, starke Verminderung bis zum völligen Schwund muß als charakteristisch für die mit Diabetes endigenden Fälle angesehen werden. Solches Verhalten der Inseln beschrieb Ungeheuer, W. Schmidt, Hess und Zurhelle in 2 Fällen, Straeter (Fall 6 und 7), Preiswerk Fall 22, Beattie, Bernouilli (59). Nur in Roths Fall 1 kam es trotz Inselschwund nicht zu Diabetes, vielleicht wegen des gleichzeitigen Nebennierenausfalls. Gouget (60) fand 1911 unter 65 Fällen von „Pigmentcirrhose" 50 mal das Vorkommen von Zucker notiert, also in etwa $^4/_5$ der Fälle. Wir fanden nur bei etwa $^2/_3$ der Fälle Diabetes angegeben, fast ausschließlich als terminales Symptom. Meist beträgt seine Dauer nur wenige Monate, selten länger als 1 Jahr. Nur Heiberg und Letulle beobachteten Dauer bis zu 4 Jahren. Als charakteristisch gelten starke Schwankungen, mitunter völliges Sistieren der Glykosurie, ohne daß eine entsprechende Erklärung in der Diät hierfür gegeben wäre. Die Zuckerausscheidung kann nicht nur wenige Tage, sondern Wochen und Monate vor dem Tode aufhören, dauernd fortbleiben oder wieder auftreten (so in 7 Fällen bei Anschütz, ferner bei Lépine (61), Beattie, Simonds, Ungeheuer.)

Was Auftreten und Verlauf des Diabetes betrifft, hat unser Fall Aehnlichkeit mit dem von Rindfleisch. Hier wie dort wurden bei sonst ausgesprochenen Symptomen etwa 1 Jahr vor Eintritt des Diabetes Kohlehydrattoleranzproben ausgeführt, in beiden Fällen mit negativem Ergebnis. Erst auf Adrenalin 1 mg subcutan bei gleichzeitiger Trauben-

zuckergabe (50 g) erfolgte geringe Glykosurie bei unserem Patienten. Bald darauf sollen nach der Entlassung Polyurie und Polydipsie aufgetreten sein. Bei der letzten Aufnahme, ein Vierteljahr vor dem Tode, fand sich jedoch kein Zucker. Dagegen bestand jetzt eine vorübergehende Glykosuria e saccharo (auf 100 g 10,4 g in 24 Stunden). Es war daher nicht weiter verwunderlich, daß auf Injektion von 1 mg Adrenalin bei reichlicher Kohlehydratzufuhr eine stärkere Glykosurie auftrat (22 g in 24 Stunden). Erstaunlicherweise verschwand aber diese Glykosurie nicht mehr, sondern ging in einen unaufhaltsam fortschreitenden und durch keine diätetischen Maßnahmen zu beeinflussenden schweren Diabetes über, der unter stark schwankender, aber stetig zunehmender Zuckerausscheidung nach 3 Monaten zum Exitus im Coma diabeticum führte.

Für den unbefangenen Beobachter erschien der Diabetes förmlich durch die Adrenalin-Injektion ausgelöst. Zur Erklärung dieser auffallenden Tatsache muß man zunächst bei dem oben erwähnten Kommen und Gehen der Zuckerausscheidungen beim Bronzediabetes an eine zufällige Coincidenz der Adrenalin-Injektion mit dem Auftreten einer glykosurischen Periode denken. Der Patient befand sich augenscheinlich in einem Zustand der Verschlimmerung, als er die Klinik wieder aufsuchte. Auch ließ ja die vor der Adrenalingabe beobachtete Glykosuria e saccharo vermuten, daß die Funktionsbreite des Pankreas eine geringere im Vergleich zum Vorjahr geworden war, und daß ein terminaler Diabetes bevorstand. Trotzdem bleibt das prompte Einsetzen des Diabetes nach der Adrenalin-Injektion verblüffend genug. Aber wäre es denn so ganz undenkbar, daß ein an der Grenze seiner Kompensation arbeitender Zuckerhaushalt auch einmal durch eine plötzliche intensivste Belastung, wie sie eine mit reichlicher Kohlehydratdarreichung verbundene Adrenalininjekton darstellt, dauernd aus dem Gleichgewicht käme? Beschrieben ist allerdings ein solcher Vorgang noch nicht.

Die von Falta, Newburgh und Nobel (62) an 14 Diabetikern vorgenommenen Adrenalinversuche ergaben in aglykosurischen Stadien nur transitorische Glykosurien. In schweren Fällen nur vorübergehende Steigerungen der Zuckerausscheidung.

Daß eine funktionelle Belastung des Kohlehydratstoffwechsels zu einer länger dauernden Schädigung des Zuckerverwertungsvermögens führen kann, schließt Martius aus den Untersuchungen Kawachis (63), welcher nach Darreichen von Traubenzucker auch nach dem Verschwinden des event. ausgeschiedenen Zuckers die Urine von 100 Personen eine Zeit lang weiter untersuchte und bei sicher nicht diabetischen Individuen ein Andauern der durch einmalige Dextrosedarreichung erzeugten Glykosurien für lange Zeit, in maximo bis zu 32 Tagen feststellte. Nachprüfungen sind bisher nicht erfolgt. Doch nimmt Martius als Ursache für diese Empfindlichkeit eine konstitutionelle Minderwertigkeit des Zuckerverwertungsvermögens an. Wenn etwas derartiges für die Glykosuria e saccharo besteht, ist die Möglichkeit analoger Verhältnisse für die Adrenalin-Glykosurie gegeben.

Welche Wirkungen des Adrenalins außer der bekannten Glykosurie treibenden könnten nun noch hier in Betracht kommen? Abgesehen von der spezifisch hemmenden Wirkung des Adrenalins auf die Pankreasfunktion, welche Eppinger, Falta und Rudinger (64) annehmen, hat J. Schmidt (65) eine besondere Wirksamkeit des Adrenalins auf die Lebergefäße nachgewiesen. Ferner kommen nach Adrenalininjektion beträchtliche Aenderungen des Volumens der großen Bauchdrüsen vor (Oehme (66), welche für krankhaft veränderte Organe nicht immer gleichgültig zu sein brauchen. Aber auch andere Wirkungen könnten hier mitsprechen. Biedl (67) erwähnt die von Herter und Wakemann nach Adrenalinzufuhr beobachteten Strukturveränderungen, Nekrosezufuhr und Inselveränderungen im Pankreas und die nach einmaliger, noch

häufiger nach mehrmaliger Adrenalininjektion in der Leber beobachteten Haemorrhagien, Nekrosen und cirrhotischen Vorgänge. Erhöhte glykosurische Wirkung des Adrenalins beobachteten Eppinger, Falta und Rudinger beim experimentellen Pankreas-Diabetes, und Fröhlich und Pollak (68) stellten nach Pankreas-Exstirpation erhöhte Adrenalinempfindlichkeit der Leber fest. Bei den einer partiellen Pankreas-Extirpation gleichkommenden hochgradigen Veränderungen unseres Falles kann man annehmen, daß ein beträchtlicher Ausfall des die Adrenalin-Glykosurie hemmenden Pankreashormons bestand. Alles in Allem Grund genug, die Auslösung des Diabetes durch die Adrenalininjektion für unseren Fall anzunehmen.

Nicht ganz so konstant, sowohl in Bezug auf die Pigmentierungsvorgänge, als auch in Bezug auf die indurativen Prozesse ist die Beteiligung der Milz. Wir fanden ein stark vergrößertes Organ (16,5:12 cm), dessen mikroskopischer Befund hier interessieren dürfte:

„Spärliche, zum Teil auch auffallend kleine Follikel mit sehr verwaschenen Grenzen. Die Pulpa weist sehr zahlreiche spindelige Zellen vom Charakter der Bindegewebszellen und auffallend spärliche und unscharfe Gefäßlumina auf; im Ganzen findet sich spärliches Pigment im Vergleich zu den anderen großen drüsigen Organen. Das vorhandene Pigment bildet vorwiegend gröbere Häufchen von Klumpen, bräunlichen Körnchen und Schollen, die sich meist aus einzelnen Konglomeraten zusammensetzen, zwischen denen hier und da noch ein blasser Zellkern erkennbar ist, und die offenbar vollkommen mit Pigment überladenen Zellen entsprechen. Zellen dieser Art finden sich ausnahmsweise auch zwischen den Zellen der Follikel, vorwiegend aber in der Pulpa. Besonders große Häufchen liegen öfters in der Nähe kleiner Trabekel, rezp. in der Nachbarschaft kleiner Arterien."

Also auch hier Neigung zu fibröser Umwandlung und

Anhäufung von Blutzerfallsprodukten, also ein im vollsten Wortsinn spodogener Milztumor (Roth 35).

Dem Verhalten der Milz bei Erkrankungen mit gesteigertem Blutumsatz wurde von Eppinger (69) besondere Beachtung geschenkt. Er fand beim histologischen Studium einiger durch Splenektomie gewonnener Milzen von perniciöser Anaemie Wandverdickung und Verengerungen der von den Follikeln zu den Sinus führenden Kapillaren. Der dadurch resultierende vermehrte Abstrom von Erythrocyten durch die in der Pulpa sich verlierenden Follikelkapillaren soll eine Schädigung der Blutkörperchen durch die Berührung mit den Zellelementen der Pulpa bedingen, sodaß sie gewissermaßen für eine verfrühte Auflösung in der Leber sensibilisiert werden. Diese pathologische Steigerung eines an sich normalen Vorgangs nannte er Hypersplenie.

Aehnliche Bilder boten die Milzen bei haemolytischem Icterus und Morbus Banti, und auch wir glauben, unseren Befund bei Haemochromatose zu den vorstehenden in Parallele setzen zu dürfen, da einerseits Kapillarveränderungen nachgewiesen wurden, andererseits Ablagerung von Blutzerfallsprodukten ohne Blutfülle der Pulpa kaum denkbar sind.

Mit Hilfe der von Eppinger und Charnas ausgearbeiteten Methode zur quantitativen Urobilinbestimmung im Stuhl glaubte ersterer, gestützt auf analoge histologische Befunde, auch für die hypertrophische Lebercirrhose (Hanot) den Nachweis eines durch Hypersplenie bedingten gesteigerten Blutumsatzes führen zu können. Türck (70) und Bauer scheinen ihm hierin beizupflichten, letzterer im Hinweis auf Lintwarew, der bereits vorher, wenn auch weniger eingehend, auf die haemolytische Natur der hyperatrophischen Lebercirrhose aufmerksam gemacht hatte. Diese interessiert uns hier besonders aus dem Grunde, weil, abgesehen von seltenen Kombinationen mit Perniciosa, anaemische Zustände und gesteigerte Erythrocytenfragilität in der Regel zu fehlen pflegen. Denn ganz analog scheinen

die Verhältnisse bei der Haemochromatose zu liegen. Selten wurden anaemische Zustände beobachtet (Jeanselme, Parmentier 71, Bernouilli, W. Schmidt, Murri). Auf das Vorkommen von begleitender Perniciosa wurde bereits hingewiesen. Mosse fand keine Herabsetzung der Erythrocytenresistenz gegenüber Na Cl-Lösungen und Serum bei einem zweifellos zur Haemochromatose gehörigen Fall. Der auffallende Gegensatz zwischen der Annahme eines gesteigerten Blutzerfalls und dem Fehlen von Anaemie mag Sprunt, Colwell und Hagan (72) zu einer Theorie veranlaßt haben, die völlig abseits der allgemeinen Auffassung die Entstehung der eisenhaltigen Pigmente aus dem Blut in Abrede stellt. Vielmehr sollen diese Pigmente auf Grund einer gleichzeitig auftretenden, weitverbreiteten, parenchymatösen Zelldegeneration von den Proteinen der Zellen selbst ihren Ursprung haben. Auch Heiberg scheint dieser Auffassung beizupflichten. Indes darf diese Anschauung heute, wenigstens in Bezug auf das eisenhaltige Pigment, wohl als widerlegt gelten, da nach Hueck (73) alles im Organismus vorkommende eisenhaltige Pigment lediglich aus den Erythrocyten stammt.

Unserer Auffassung nach beweist die Seltenheit der Anaemie bei Haemochromatose nur, daß die Erythropoese bis in die Endstadien der Krankheit trotz gelegentlicher haemolytischer Attacken (Heß und Zurhelle, Rindfleisch) und haemorrhagischer Diathese (Nienhold 74, W. Schmidt, Simmonds, Straeter) meist imstande bleibt, den Erythrocytenausfall zu kompensieren.

Wie Eppinger für die haemolytischen Anaemien und die hypertrophische Lebercirrhose, nimmt v. Noorden auch für die Haemochromatose eine pathologische Funktion der Milz an, die zu gesteigertem Blutzerfall führt. Auf Grund dieser Annahme hat er im Hinweis auf die günstigen Erfolge der Milzexstirpation bei haemolytischen Anaemien diese auch für die Haemochromatose vorgeschlagen. Zwar liegen darüber noch keine Erfahrungen vor, wohl aber läßt

sich mit Knud Faber (75) auf diesen Vorschlag jetzt schon antworten, daß, selbst wenn diese angenommene gesteigerte Funktion der Milz nicht besteht, mit der Splenektomie doch ein bedeutender blutzerstörender Faktor ausgeschaltet wird, so daß den Erythrocyten eine mehr dem Normalen angenäherte Lebensdauer ermöglicht wird. Neuere Autoren (Grote 76) stehen auf dem Standpunkt, daß der Milzexstirpation bei haemolytischen Anaemien lediglich symptomatische Wirkung zukommt. Auch gegen die einseitige Betonung der Milz für die Entstehung der Haemochromatose hat sich kürzlich Chvostek ausgesprochen. Dagegen erscheint uns auf Grund der Arbeiten von Asher (77) und Bayer (78) über die Funktion der Milz im Eisenstoffwechsel nicht zweifelhaft, daß in dieser Beziehung der Milz bei der Haemochromatose eine Rolle zukommt.

Die Tatsache, daß immer wieder bei der Haemochromatose diejenigen Organe, welche der Eisenausscheidung dienen (Nieren, Darm) im Gegensatz zum ganzen übrigen Organismus einen auffallend geringen Eisengehalt aufweisen, hat Roth veranlaßt, eine völlige Unmöglichkeit jener Organe zur Eisenpigmentaufnahme (und entsprechend — Abgabe) in Uebereinstimmung mit Gaskell (79) und seinen Mitarbeitern anzunehmen. Letztere konnten in Harn, Galle und Stuhl kein, im Blut, in der Haut, in Herz, Magenwand, Leber und Pankreas viel Eisen nachweisen. Auch Nienhold kommt zu dem Schluß, daß eine Störung des Eisenstoffwechsels, freilich unbekannter Ursache, vorliegen müsse.

Da wir seit Eppinger wissen, daß ein gesteigerter Blutzerfall auch der unserem Krankheitsbild verwandten hypertrophischen Lebercirrhose zukommt, kann dieser nicht mehr als besonders charakteristisch für Haemochromatose betrachtet werden, auch wir glauben nicht fehlzugehen, wenn wir zum Zustandekommen der Haemochromatose

jene leider noch problematische Störung des Eisenstoffwechsels für erforderlich halten.

Aus der Betrachtung des eingangs geschilderten Falles an Hand der Literatur dürfte sich etwa folgendes Ergebnis zusammenfassen lassen:

1. Bei jedem mit Melanodermie einhergehenden Fall von Lebercirrhose fahnde man nach eisenhaltigem Hautpigment, dessen Befund für Haemochromatose beweisend ist.

2. Eisenhaltiges Pigment findet sich bei Haemochromatose nicht nur in der Umgebung der Schweißdrüsen und in den Kapillarendothelien, und zwischen den Fettzellen, sondern auch in feinsten Körnchen in den Fetttropfen der Fettzellen der tieferen Hautschichten.

3. Bei Haemochromatose kann es infolge vorwiegenden Beteiligung der Nebennieren an dem Krankheitsprozeß zu Erscheinungen eines secundären Morbus Addisonii kommen. Diese Möglichkeit muß bei der Differentialdiagnose berücksichtigt werden.

4. In Fällen von progressiver Pankreaserkrankung, in denen der Eintritt eines Diabetes zu erwarten ist, kann dieser durch Anwendung von Kohlehydrattoleranzproben mit Adrenalin beschleunigt werden.

Zum Schlusse spreche ich meinem Lehrer, Herrn Professor von Bergmann, für die Anregung zu dieser Arbeit und Herrn Professor Löhlein für die gütige Ueberlassung der Sektionsbefunde meinen gehorsamsten Dank aus.

# Literatur.


1. Anschütz: Ueber den Diabetes mit Bronzefärbung der Haut. Deutsches Arch. f. klin. Med. Band 62, 1899. (Zusammenstellung der Literatur bis 1899).
2. v. Noorden: Die Zuckerkrankheit. 7. Aufl. Berlin 1917.
3. Derselbe: Die Krankheiten des Blutes und der Milz in v. Mehrings Handbuch der inn. Medizin, 10. Aufl. 1918.
4. Rosenberger: Die Ursachen der Glykosurie, München 1911, cit. nach Heiberg.
5. F. Chvosteck: Pankreas-Anaemie-Haemochromatose. Wien, klin. Wochenschrift 1918, Nr. 1.
6. Derselbe: Zur Pathogenese der Lebercirrhose. Wien, kin. Wochenschrift 1918, Nr. 1.
7. v. Neusser: Wiener klin. Wochenschrift 1918, Nr. 14, cit. n. Bauer.
8. v. Neusser-Wiesel: Die Erkrankungen der Nebennieren in Nothnagel's Handbuch, 2. Aufl. 1910.
9. Bartel-Wiesel: cit. n. Bauer.
10. Gilbert und Lereboullet: cit nach Bauer.
11. Hymanns van den Bergh und Snapper: Die Fabstoffe des Blutserums. Deutsches Arch. f. klin. Med. 110, 1913.
12. Bauer: Die konsitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Berlin 1917.
13. Pel: Ueber familiären haemolytischen Icterus. Deutsches Arch. f. klin. Med. 106, 1912.
14. Mosse: Zur Lehre von den Krankheiten mit gesteigerter Haemolyse, etc. Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 45.
15. Achoff: Pathologische Anatomie 1911.
16. Martineck: Charité-Annalen, 33. Jahrgang 1909.
17. Simmonds: Ueber Bronzediabetes und Pigmentcirrhose. Berl. klin. Wochenschr. 1909, S. 531.
18. Weichselbaum: cit. nach Heiberg.
19. Isobe: Experimenteller Beitrag zur Entstehung der Lebercirrhose. Mittlg. a. d Gr. 27. 1914.
20. Kyrle und Schopper: cit. nach Bauer.
21. Bornhaupt: Petersb. med. W. 1909, Nr. 9. Ref. Berl. kl. W. 1909, Nr. 14.

22 Groß: Einiges zur Diagnostik und Pathologie der Pankreaskrankheiten. Med. Klinik 1919, Nr. 33 und 34.
23. Wyß: cit. nach Preiswerck.
24. Ridder: Zur Kenntnis des Bronzediabetes. Deutsche med. W. 1910, Nr. 36.
25. Ebstein-Schwalbe: Handb. d. prakt. Med. V, 1901.
26. Mikowski und Naunyn: Ueber den Icterus durch Polycholie, etc. Arch. f. exp. Pathol u. Pharm. 1866.
27. Valentini: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 24, 1888.
28. Heiberg: Die Krankheiten des Pankreas, Wiesbaden 1914.
29. Hoppe-Seyler: Ueber Lebererkrankung, etc. Med. Klinik 1919, Nr. 44.
30. Straub: Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. 38, 1897.
31. Ungeheuer: Ein Fall von Bronzediabetes Virchow's Arch. 216, 1914.
32. Straeter: Hämochromatose und Haemosiderose. Virchow's Arch. 218, 1915.
33. Bittorf: Die Pathologie der Nebennieren und der Morbus Addisonii, Jena 1908.
34. Roth: Zur Pathogenese und Klinik der Haemochromatose. D. Arch. f. klin. Med. 117, 1915.
35. Derselbe: Ueber die haemolytische Anaemie. D. Arch. f. klin. Med. 106, 1912.
36. Robson: Edinbourgh. med. journ. 1905, S. 485. cit n. Chvostek.
37. Ziegler: Ueber die Morphologie der Blutbereitung bei perniciöser Anaemie. D. Arch. f. klin. Med. 99, 1910.
38. Sahli: Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden 6. Aufl. 1913.
39. Heller: Ueber Hautveränderungen beim Diabète broncé. D. med. W. 1907, S. 1216.
40. Beattie: cit. nach Preiswerck.
41. Preiswerck: Ueber allgemeine Haemocromatose I. D. Basel 1905.
42. Foà: cit. nach Bittorf.
43. Masson: cit. nach Bittorf.
44. Carrington: cit. nach Bittorf.
45. Nakano: Haemochromatose unter dem Bilde des Morbus Addisonii. Münch. med. W. 1914, S. 919.
46. Gandolfi: cit. nach Biedl.
47. W. Schmidt: Mikroskopische Untersuchungen bei Bronzediabetes. Langensaiza 1914.
48. Rindfleisch: Ueber Bronzediabetes mit Haemoglobinurie. D. Arch. f. klin. Med. 125, 1918.
49. Falta: Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Berlin 1917.

50. Pollitzer: cit. nach v. Neusser-Wiesel.
51. Herz, Walko: cit nach Chvostek.
52. Gläßner: Ueber Pankreassteine. Wien. klin. W. 1913, Nr. 13.
53. Quincke: Krankheiten der Leber in Nothnagels Handbuch. 2. Aufl. 1912.
54. Murri: Ueber Bronzediabetes. Wien. klin. Rundschau 1901, Nr. 20.
55. Rössle: Ueber Phagocythose von roten Blutkörperchen durch Parenchymzellen. Zieglers Beitr. 41, 1907.
56. Hess u. Zurhelle: Klin. und anatom. Beiträge zum Bronzediabetes. Zeitschr. f. klin. Med. 57, 1905.
57. Kirchheim: cit. nach v. Bergmann und Guleke.
58. G. v. Bergmann u. Guleke: Zur Theorie der Pankreasvergiftungen. Münch. med. W. 1910, Nr. 32.
59. Bernouilli: Korrespondenzblatt f. Schweizer Aerzte 1910. Nr. 19.
60. Gouget: cit. nach Mosse.
61. Lépine: cit. nach Preiswerck.
62. Falta, Newburgh u. Nobel: Ueber die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. Zeitschr. f. klin. Med. 72, 1911.
63. Kawachi: Beiträge zur Kenntnis v. d. alimentären Glykosoria e saccharo. I. D. Rostock 1902. Cit. n. Bauer.
64. Eppinger, Falta u. Rudinger: Ueber die Wechselbeziehungen der Drüsen mit innerer Sekretion. Zeitschr. f. kl. M. 66, 67, 1908/09.
65. I. Schmidt: Beeinflussung von Druck und Stromvolumen in der Pfortader, etc. Pflüger's Arch. 126. 1909.
66. Oehme: Ueber die diagnostische Verwendung von Adrenalin bei Milztumoren. D. Arch. f. klin. Med. 122, 1917.
67. Biedl: Innere Sekretion, 3. Aufl. Berlin 1915.
68. Fröhlich und Pollak: Ueber Zuckermobilsation in der überlebenden Kaltblüterleber. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 77, 1914.
69. Eppinger: Zur Pathologie der Milzfunktion. Berl. kl. W. 1913. Nr. 33, 34, 52.
70. Türck: Bedeutung der Milz bei anaemischen Zuständen. D. med. W. 1914. Nr. 8.
71. Jeanselme, Parmentier: cit. nach Bernouilli.
72. Sprunt, Colwell u. Hagan: cit. nach Heiberg.
73. Hueck, Pigmentstudien. Zieglers Beitr. 52, 1912.
74. Nienhold: Ueber einen Fall von hochgradiger allg. Haemochromatose. Arb. a. d. patho. Inst. Tübingen 1914, Band 9.
75. Knud Faber: cit. nach Grote.
76. Grote: Beitr. zur Frage der acuten u. chronischen Anaemie mit Icterus. Zeitschr. f. klin. Med. 86, 1918.

77. Asher Leon: Funktion der Milz 1911.
78. Bayer: Mitteil. a. d. Gr. 21, 22.
79. Gaskell: Wallis, Mackenzie, Sladden, Vaille u. Garrod. Quurt. journ. of. Med. 1914, Bd. 7, Nr. 26.

Weitere Literaturangaben (Casuistik) siehe unter Nr. 2, 5, 16, 17, 24, 28, 31, 32, 34, 39, 41, 48, 55, 56, 59, 73. 74.

# Lebenslauf.

Am 19. November 1889 wurde ich, *Peter Ludwig Alexander Hans Heinrich Berg* in Itzehoe in Holstein als Sohn des Landrats, späteren Landrats a. D. und Geh. Reg. Rats *Ferdinand Berg* und seiner Ehefrau *Alice,* geb. *v. Heimendahl* geboren. Ich besuchte das humanistische Gymnasium in Oberlahnstein a. Rh. und legte dort Ostern 1908 die Reifeprüfung ab. Ich studierte Medizin an den Universitäten Freiburg i. B., Edinburgh (Schottland) und München. Im August 1910 legte ich die ärztliche Vorprüfung in Freiburg ab, im Dezember 1913 bestand ich dort das ärztliche Staatsexamen.

Meine akademischen Lehrer waren:

*Aschoff, Axenfeld, de la Camp, Döderlein, M. Hahn, Himstedt, Hoche, Kahler, Keibel, Kiliani, B. Krönig, v. Kries, Kraske, Fr. v. Müller, Morawitz, Oltmanns, v. Pfaundler, Weismann, Wiedersheim.*

Als Medizinalpraktikant arbeitete ich bis Ende Mai 1914 an der psychiatrischen Universitätsklinik in Freiburg (Direktor Geh. Rat *Hoche),* dann an der inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses Altona a. E. (Direktor Prof. *G. v. Bergmann).* Nach meiner Approbation als Arzt am 8. 8. 1914 wurde ich dort als Assistent angestellt. Im Dezember 1914 trat ich als Kriegsfreiwilliger ins Heer ein und machte als Truppenarzt bei einem Jäger-Regiment den Feldzug gegen Rußland, Serbien, Italien und Frankreich bis zum Waffenstillstand mit. Seit dem 11. Dezember 1918 bin ich an der medizinischen Universitätsklinik Marburg (Direktor Prof. *G. v. Bergmann*) als Volontärassistent beschäftigt.